

# Važnost kliničke farmakologije za obiteljskog liječnika u nas

## *The Role of Clinical Pharmacology for the Family Physician in Croatia*

**Božidar Vrhovac**

Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutrašnje bolesti s poliklinikom  
KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

*Čovjek može preživjeti udarac munje, ali ne može očekivati da izbjegne sve učinke lijekova koje propiše neznalica!*

(Charaka Samhita, indijski filozof)

**Sažetak** Klinička farmakologija (KF) nastala u Hrvatskoj 1970.-ih godina danas je važan čimbenik u borbi za adekvatno i racionalno propisivanje lijekova. Njezine su funkcije praktične, nastavne i istraživačke. Liječnik obiteljske medicine (LOM) trebao bi se koristiti njezinim uslugama u svim navedenim zadacima koji su usko povezani. Racionalna farmakoterapija uvjetovana je redovitim, objektivnim i kritičkim obavješćivanjem. Ono, prisutno već u dodiplomskoj nastavi, mora se nastaviti u poslijediplomskoj nastavi i stalnom usavršavanju medicinaru i farmaceutu. Obavješćivanje se mora temeljiti na "medicini osnovanoj na dokazima", istraživanju propisivanja i potrošnje lijekova. LOM propisuje 80% ukupno potrošenih lijekova pri čemu sekundarna i tercijarna zdravstvena zaštita često ne igra optimalnu ulogu. Objektivni izvori informacija imaju u nas (Pharmaca, Bilten o lijekovima) dugu tradiciju, no nedovoljno su prošireni pa je njihov utjecaj na propisivanje suboptimalan. Farmakoterapijski priručnik još ne izlazi redovito. Konkretni savjeti o farmakoterapiji, dobivanje povratnih obavijesti kod prijavljivanja nuspojava načini su pomoći i koristi KF za LOM. U ispitivanju nekih lijekova (novih ili ispitivanja novih aspekata primjene starih, što se teško može provesti bez pomoći LOM-a) suradnja KF i LOM-a vrlo je važna. KF će surađivati s LOM-om i u ocjeni racionalnosti propisivanja i adekvatnosti savjeta specijalista. Isto će biti slučaj u zajedničkom djelovanju u različitim povjerenstvima za lijekove od onog HZZO-a do pojedinih bolničkih povjerenstava. I u Ministarstvu zdravstva ta bi suradnja trebala biti prisutna. Bez LOM-a nemoguće je donositi propise i zakone koji se tiču obiteljske medicine. KF treba obiteljskog liječnika jednako kao on nju. U obostranom je interesu da se bolje iskoriste mogućnosti koju ta suradnja pruža.

**Ključne riječi:** klinička farmakologija i liječnik obiteljske medicine, racionalno propisivanje, izvori informacija o lijekovima

**Summary** The development of clinical pharmacology (CP) started in Croatia in 1970-ies. CP today is an important factor in a constant fight for appropriate and rational drug prescribing. Its functions are practical (services), educational and investigational (research). Family physician (FP) should use all these closely related functions for his/her own sake. The basic condition for rational prescribing is regular, objective critical information on drugs. It, present already in the undergraduate studies, must be continued in the postgraduate studies and especially in continuous education of FP and pharmacists as well. Drug information must be based on feedback of prescribing profiles, which should be continuously analysed, and necessary measures (in the first place of the educational nature) taken. FP prescribes 80% of drugs used in Croatia, often under the not optimal influence of secondary and tertiary specialists. Objective source of information (Pharmaca, Drug bulletins) have a long tradition in Croatia but they reach only an insufficient number of FP. Their influence on prescribing is suboptimal and the National formulary still does not appear regularly. Counselling in individual cases and feedback information when reporting adverse reactions are examples of help offered to FP by CP. In clinical trials (of new agents or in investigation of new aspects of use of old agents which often cannot be performed without FP) the collaboration of CP and FP is very important. CP must collaborate with the FP in the evaluation of its prescribing and the rationality of advices coming from specialists. The same is true in the work in various drug committees beginning with that of the Croatian Institute for Health Insurance (CIHI) and hospital drug committees. This collaboration should be present also in the various bodies of the Ministry of health. Without FP no law, rule or bylaw, which concerns his work, should be prepared! CP needs FP and vice versa. It is in interest of both that they use the possibilities that this collaboration enables.

**Key words:** clinical pharmacology and family physician, rational prescribing, sources of drug information

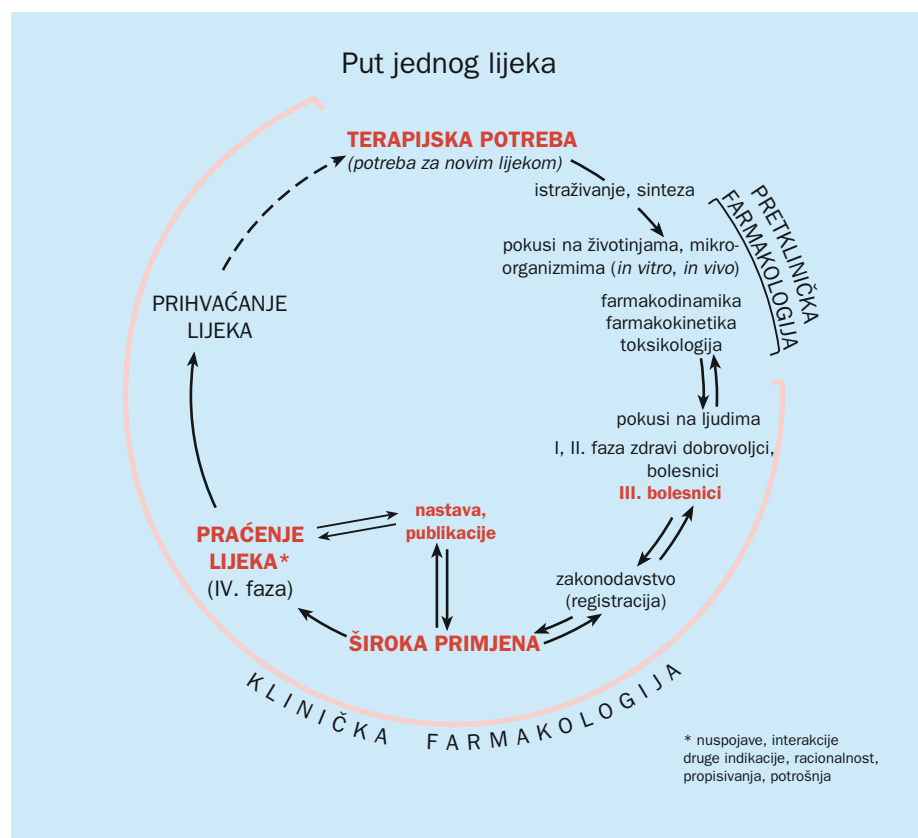
Glavni regulator farmakoterapije u izvršnome smislu u nas je obiteljski liječnik koji se u ovome prikazu izjednačava s pojmom liječnik opće medicine (LOM). Otprilike 80% troškova za lijekove (1) propisuje se i troši u izvanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti. To će reći da je racionalnost propisivanja neobično važna, a uvjet za nju su redovite, objektivne informacije, tj. informacije o svim dobrim i lošim stranama terapije uključivši cijenu, odnosno omjer koristi i cijene pojedine terapije. Kako stoji prosječni LOM s informacijama danas u Hrvatskoj? Veoma oprezno rečeno odgovor je "ne stoji optimalno". Redovito korištenje Internetom još nije dovoljno udomačeno, s time da ni Internet nije apsolutan. U nas se npr. smjernice Ministarstva zdravstva (Error! Reference source not found.) uvelike razlikuju (bez naglaska da je to tako) od smjernica ("footnote") Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO).

Časopis *Pharmaca* i bolnički bilteni o lijekovima nedovoljno su dostupni širokomu broju propisivača, pretplaćeni su samo oni koji su inače najbolji poznavaoči struke i farmakoterapije. Farmakoterapijski priručnik, čije je prvo izdanje izašlo još 1980. g., a treće 2000. g. još nema osigurano redovito izlaženje.

Promocijska predavanja u pravilu su nedovoljno objektivna, s pitanjem je li domjenak koji slijedi ili samo predavanje osnovni motiv njihove dobre posjećenosti. Ona ne mogu biti jedini izvor informiranja o nekom lijeku, čak i ako im prisustvuje ministar zdravstva.

Objektivna predavanja općenito (Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i terapiju, Odbor za lijekove HAZU) dostižu različit broj slušatelja, učinka imaju sudeći po popravljaju (tablica 1) propisivanja, npr. antimikrobnih lijekova. Pad propisivanja antimikrobnih lijekova može se dovesti u vezu s nizom predavanja o racionalnoj farmakoterapiji koja su provedena u Hrvatskoj. Antimikrobni lijekovi bili su zastupljeni među 10 najpropisivanijih lijekova, čak s 5 preparata, a prošle godine su "pali" na 2 lijeka, što je još uvijek 100% više nego u Europi, gdje je među prvih 10 lijekova uvijek "samo" jedan ili nijedan (npr. Norveška) antimikrobni lijek. Gdje je tu uloga kliničke farmakologije i kliničkog farmakologa gdje on postoji?. Na slici 1. prikazan je put jednog lijeka, a masno su otisnuta mjesta gdje klinički farmakolog mora i treba surađivati s liječnikom opće medicine. Razmotrit ćemo zadatke kliničke farmakologije i posebno naglasiti njezinu ulogu i pomoć koju predstavlja ili bi trebala predstavljati (pod uvjetom da se iskoristi) LOM-u.

Uloge, odnosno zadaci kliničke farmakologije, prikazani su na tablici 2. Vidi se kako su usko povezani. Praktični zadaci koji se u engleskoj literaturi nazivaju još *Services*, tj. usluge u nas su uvijek bili najvažniji iako posebno na Medicinskom i Farmaceutskom fakultetu nastava i istraživanje imaju ne manje važnu ulogu. Treba naglasiti da je osnovni zadatak kliničke farmakologije osigurati optimalnu primjenu lijekova u preventivne ili terapijske svrhe. Postavljanje dijagnoze samo je uvjet za adekvatnu farmakoterapiju. Ipak još se na medicinskim fakulte-



Slika 1. Prikaz ključnih stadija primjene lijeka

tima, uz priznanje da se odnedavno pokazuje noviji trend, najviše govori o postavljanju dijagnoze.

Princip racionalne farmakoterapije kao osnova postojanja kliničke farmakologije, ali i medicine uopće očituje se u pozornosti koja se pridaje propisivanju lijekova u do-diplomskoj nastavi, poslijediplomskoj nastavi i tijekom stalnog usavršavanja liječnika i farmaceuta. Rasprave, seminari u kojima sudionici aktivno sudjeluju pomalo preuzimaju važnost koju su ranije imala predavanja. Potrošnja lijekova u smislu analize i praćenja je li ona racionalna, neracionalna, prevelika, premalena i koje su njezine značajke usko je s time povezana.

Izdavanje i briga za objektivne izvore informiranja kod nas već ima dugu tradiciju (vidi uvodnik). Pharmaca i Bilteni o lijekovima od kojih je najpoznatiji onaj u KBC-u Rebro i KB "Merkur", Zagreb imaju višedecenijsku tradiciju, a Farmakoterapijski priručnik prvi put je tiskan u bivšoj Jugoslaviji (gotovo sve je pripremljeno u Zagrebu) 1980. g. Razočarava činjenica da je 2000. g. izašlo III. izdanje koje je bilo vrlo toplo prihvaćeno, a da je ishod borbe da se osigura redovito izlaženje još neizvjestan. Udžbenik Interne medicine koji je počeo izlaziti 1991. g., a sada je

u pripremi III. izdanje, sadržava nekoliko stotina stranica posvećenih kliničkoj farmakologiji, tj. racionalnoj farmakoterapiji. Svi ovi izvori imaju osnovnu značajku da su objektivni, kritični i da propovijedaju racionalnu farmakoterapiju, što bi trebalo dosežati do što većeg broja propisivača. Istraživački aspekt informiranja trebao bi se odnositi na ocjenjivanje znanstvenim putem utjecaja svih ovih napora na propisivanje lijekova. Drugi načini objektivnih informiranja zapravo ne postoje, jer promocijska predavanja pojedinih proizvođača s bogatim domjenkom ili odlaženje na kongrese skupčani su s velikim troškovima i nemaju toliko značajan učinak na racionalnost propisivanja (koji put čak obratno) imajući u vidu njihovu cijenu.

Konkretniji savjeti o farmakoterapiji jedan su od najkorisnijih načina suradnje kliničke farmakologije i liječnika opće medicine. Ako je u pitanju Zavod za kliničku farmakologiju Interne klinike KBC-a, onda se kontakti obavljaju izravnim telefonskim pozivima zainteresiranog LOM-a, faksom ili e-mailom. Ta veza s propisivačima lijekova u zdravstvenim ustanovama ili izvan zdravstvenih ustanova kad se radi o individualnom bolesniku vjerojatno je najveća

Tablica 1. Deset vodećih farmaceutskih proizvoda koji se izdaju na recept u Hrvatskoj (financijski)\* (izvanbolnička potrošnja)

ATC	Generički naziv	1999.		2000.		2001.	
		mjesto <sup>1</sup>	mil DEM <sup>3</sup>	mjesto <sup>1</sup>	mil DEM <sup>3</sup>	mjesto <sup>1</sup>	mil DEM
C	lizinopril	1.	33,56	1.	26,40	1.	27,93
A	ranitidin	3.	27,03	3.	13,40	6.	11,80
J	amoks.klav.kis.	2.	30,30	2.	20,04	2.	19,10
J	cefaleksin	7.	9,98	8.	8,69	-	-
J	azitromicin	4.	22,07	4.	13,07	5.	12,88
J	amoksicilin	-	-	-	-	-	-
M	pirosikam	-	-	-	-	-	-
R	butamirat	-	-	-	-	-	-
D	betam.+sal. kis.	-	-	-	-	-	-
M	diklofenak	-	-	-	-	-	-
C	doksazosin	6.	12,35	7.	9,32	7.	10,70
C	propafenon	-	-	-	-	-	-
C	verapamil	-	-	-	-	-	-
C	simvastatin	5.	19,18	6.	10,76	3.	15,00
J	norfloksacin	9.	7,45	-	-	-	-
C	nifedipin	-	-	-	-	-	-
N	diazepam	-	-	-	-	-	-
M	ketoprofen	-	-	-	-	-	-
C	pentoksifilin	-	-	-	-	-	-
C	enalapril	-	-	-	-	-	-
J	cefuroksim	8.	7,66	5.	11,81	-	-
C	amlodipin	10.	7,30	-	-	8.	10,24
C	lizinopril+hidroklorotiazid	-	-	9.	8,46	4.	13,82
C	cilazapril	-	-	10.	7,71	10.	9,44
A	inzulin sr.djel.	-	-	-	-	9.	10,00
		-	177,88 (134,20%)		129,68 (98,24%)		140,90 (106,8%)

<sup>1</sup> po financijskom aspektu

<sup>2</sup> 1 DEM = 3,5 kn,

<sup>2a</sup> 1 DEM = 3,7 kn

<sup>3</sup> 1 DEM = 3,9 kn

Tablica 2. Zadaci kliničke farmakologije

PRAKTIČNI	NASTAVNI	ISTRAŽIVAČKI
Principi racionalne farmakoterapije	Predavanja, seminari uz krevet bolesnika, dodiplomska nastava, poslijediplomska nastava, farmaceuti, stalno usavršavanje, korištenje u nastavi	Potrošnja lijekova (premalena, prevelika, neracionalna)
Izdavanje objektivnih izvora informacija (Pharmaca, Bilten, publikacije, knjige, Farmakoterapijski priručnik)		Utjecaj na propisivanje
Konkretni savjeti - o farmakoterapiji - nuspojavama (Nacionalni centar za nuspojave) - kliničkim pokusima - individualizacija farmakoterapije i nuspojave	Veza s propisivačima lijekova u bolničkim ustanovama i izvan njih	
	Odgovaraju na prijave (povratna veza)	Analiza nuspojava i njihove učestalosti u usporedbi s podacima drugih zemalja
		Provođenje kliničkih pokusa na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima
Sudjelovanje i pomoć u zakonodavstvu, područje lijekova - Min. zdrav. (zakoni, provedbeni propisi, smjernice za liječenje) - bolnička povjerenstva za lijekove - ocjena racionalnosti farmakoterapije (inspekcija?)	Sudjelovanje u edukaciji članova različitih povjerenstava	Utjecaj zakonodavstva na racionalnost farmakoterapije (ponovno korištenje recepta za kron. bolesnike?)
		Reevaluacija lijekova
Lista lijekova HZZO-a (smjernice, revizije, odnos troškova i učinka)		Pridržavanje smjernica

korist LOM-a. Savjeti se tiču slučajeva preosjetljivosti, nuspojava, općenito uzimanja lijekova u trudnoći (ovdje dominiraju ginekolozi, ali i LOM), izvorima informiranja o lijekovima, podacima o nuspojavama kojima Centar za nuspojave raspolaže i koje redovito dobiva iz Centra SZO u Uppsali i drugih načina.

Štetne nepoželjne reakcije na lijekove (nuspojave) prate se u Hrvatskoj od 1974. g. (vidi uvodnik), a jugoslaven-ski centar, nakon osamostaljenja Hrvatske hrvatski centar,

nalazi se u Zavodu za kliničku farmakologiju Interne klinike KBC-a. Centar je povezan specijalnom e-mail vezom s nekoliko desetaka centara u svijetu, u prvom redu s Centrom u Uppsali, odakle dobiva ili može na svoj zahtjev dobiti sve podatke ne samo o štetnim nepoželjnim djelovanjima nego o farmakoterapiji općenito. Primjer su vijesti da se lijek za smanjenje apetita, sibutramin, ovih dana pokazao opasnim i čak bio povučen u Italiji. Prijavlivanje nuspojava tipičan je primjer obostrane koristi

Tablica 3. Prijavljivanje nuspojava u Hrvatskoj 1990-2001.

Godina	Bolnički liječnici	Opća praksa	Specijali- st	Farma- ceuti	Ukupno
1990.	297	81	3	-	381
1991.	337	73	14	6	430
1992.	394	96	2	1	493
1993.	472	83	3	5	563
1994.	281	106	10	4	401
1995.	370	110	12	1	501
1996.	383	128	12	1	524
1997.	506	376	11	17	910
1998.	379	337	23	17	756
1999.	520	272	10	8	810
2000.	634	184	47	8	873
2001.	683	447	64	8	1202

s jedne strane kliničke farmakologije, odnosno njezina Centra za nuspojave i s druge strane prijavitelja koji su (tablica 3) stalno u rastućem opsegu. Odgovaranje prijaviteljima često sadržava podatke šire od same nuspojave, a analiza nuspojave i njihove učestalosti u usporedbi s podacima drugih zemalja tipičan je istraživački zadatak Nacionalnog centra. Sudjelovanje u kliničkim pokusima opće medicine nedovoljno je razvijeno. Niz lijekova ne može se ispitivati u zdravstvenim ustanovama, nego se to mora provoditi u obiteljskoj medicini. Poznavanje pravila dobre kliničke prakse, adekvatnog planiranja i ispitivanja ne samo u svrhu magisterija ili doktorata tipičan je primjer suradnje KF i LOM-a. Individualizacija farmakoterapije kod bolesnika koji su preosjetljivi, koji imaju nuspojave na uobičajene prosječne doze određenoga terapijskog agensa ili bolesnika kojima treba odabrati nužnu terapiju, također su primjeri suradnje KF i LOM-a. Osim toga u stacionaru Zavoda za kliničku farmakologiju Interne klinike KBC-a hospitaliziraju se bolesnici koje šalju drugi specijalisti (npr. kirurzi i anesteziolozi) za koje se pretpostavlja ili se zna

da imaju ozbiljne nuspojave na neke od lijekova koje moraju dobiti u svezi s kirurškim zahvatom.

Ambulanta za farmakoterapijska pitanja način je na koji klinički farmakolog može, s pregledom ili bez pregleda bolesnika dati savjete o optimalnoj terapiji. Zavod za kliničku farmakologiju ima takvu ambulantu koja radi svaki dan i prima bolesnike s dokumentacijom ili samo dokumentaciju na temelju čega se sastavlja kliničkofarmakološko mišljenje na osnovi najnovije literature i podataka koje Zavod dobiva svakodnevno praktički iz cijelog svijeta. Cirkularna e-mail veza kojom su povezani svi centri za nuspojave omogućuje brzo dobivanje odgovora ne samo o nuspojavama nekog lijeka nego i o drugim detaljima od farmakoloških do regulatornih značajki u različitim zemljama i sredinama.

U praktičke zadatke - usluge pripadaju i suradnje u različitim povjerenstvima Ministarstva zdravstva, bolničkim povjerenstvima za lijekove, ali i aktivnostima čiji je zadatak ocijeniti racionalnost farmakoterapije i pridržavanje propisa koje je Lista lijekova HZZO odredila za pojedini lijek. Istraživanje u ovome dijelu područja lijekova obuhvaća utjecaj zakonodavstva na racionalnost farmakoterapije. Primjer opetovanog korištenja istog recepta za kronične bolesnike kojim je po istraživanju jedne konzultantske skupine moguće smanjiti opterećenje LOM-a za navodno 25%. Naime, više od 2/3 intervencija LOM-a navodno su kronični bolesnici i opetovano propisivanje istih lijekova. Istraživanje ovoga u objektivnim uvjetima ne samo od konzilijarne grupe stranih gostiju nešto je što bi trebalo provesti u suradnji s KF i LOM-om.

Lista lijekova HZZO-a koju pripremaju među drugim stručnjacima i klinički farmakolozi u prvom je redu pokušaj racionalne farmakoterapije i dovođenja u ravnotežu skromna (u 2002. g. čak smanjena) sredstva koja stoje na raspolaganju za lijekove i njihove potrošnje. Smjernice koje bi trebale određivati primjenu pojedinog lijeka danas se zbog odsutnosti kontrole ne poštuju ili nedovoljno poštuju. U realizaciji odluke da je njihovo poštivanje nužno (već zato što, ako se to ne provede, prijeti ozbiljna kriza zdravstva), sigurno je jedan od zadataka suradnje KF i LOM-a.

## Literatura

- BUBLE T. Osobno priopćenje, Zagreb 2002.
- VRHOVAC B. Farmakologija, klinička. Drugi dopunski svezak Med. enciklopedije Zagreb: Jug Leks Zavod "M. Krleža", 1986: 170.
- VRHOVAC B. Uloga i zadaci kliničke farmakologije. Liječ Vjesn 1970; 92: 1261.
- POSWER J. Clinical pharmacology - mutual benefits from greater collaboration between academia and the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 531.
- BIS. Health care group Integration of Health care services in Koprivnica, Križevci county report 5, appendix 3, Pharmacy budgeting option. Review 2001:11.
- ZLATIĆ S. Povijest kliničke farmakologije u Hrvatskoj. U: Sekso M. (ur.) Sadašnje stanje i potrebe razvoja medicine u Hrvatskoj 2/1987. Bilten Med akad ZLH 1979; br 12: 97.
- VRHOVAC B. Klinička farmakologija u Hrvatskoj danas i sutra. Ibidem: 101.
- RUMBOLDT Z. Značenje kliničke farmakologije u regionalnim zdravstvenim ustanovama. Ibidem 106.
- VRHOVAC B, RUMBOLDT Z. Klinička farmakologija. U: B. Popović i sur. ur: Zdravstvo u Socijalističkoj Republici Hrvatskoj. II. knjiga. Medicinske. struke. Jug. med. naklada Zagreb 1981:120.
- Anonymous. Clinical pharmacology: A retrospective view of the future. <http://www.accp1.org/accp-white-paper.htm> 14.2.02.